

ANA MARIA DUARTE REMÍGIO

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES NA
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Orientadora: Dr.^a Diana Cunha Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

ANA MARIA DUARTE REMÍGIO

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES NA
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas conferido pela Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias – Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde.

Orientadora: Dr.^a Diana Cunha Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

Agradecimentos

Agradeço à Dr.^a Diana Cunha Reis por me ter orientado na elaboração da dissertação e pela disponibilidade prestada. À Liga Portuguesa Contra a Epilepsia pelos documentos facultados.

Agradeço aos meus pais, por me terem proporcionado a obtenção da Licenciatura com Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e por todo o apoio prestado, sem eles não teria sido possível.

Ainda a agradecer aos meus amigos e a Deus por estarem presentes neste meu percurso.

Resumo

Esta dissertação discute as alterações cardiovasculares na epilepsia, focando a hipótese de nestas residir a causa do síndrome de morte súbita em doentes com epilepsia (SUDEP). Neste contexto faz-se a caracterização das principais causas e manifestações patológicas nesta doença e dos principais métodos de diagnóstico e tratamentos em uso com especial foco nos fármacos antiepilépticos (FAE).

A epilepsia, segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (LICE), é uma doença cerebral caracterizada por uma predisposição persistente para gerar crises epiléticas recorrentes, que tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais.

Os medicamentos antiepilépticos (FAE) são importantes no tratamento da epilepsia, pois, permitem aos indivíduos epiléticos ter uma maior qualidade de vida, e em muitos casos controlar as manifestações mais graves da doença. A sua utilização não é no entanto livre de efeitos secundários nocivos, existindo tratamentos complementares que permitem melhorar os sintomas dos indivíduos com epilepsia refractária ou que podem ser utilizados em simultâneo com os FAE.

A Morte Súbita Inesperada em Epilepsia (SUDEP) tem sido, nos últimos anos, bastante debatida e avaliada. A SUDEP representa a principal causa de morte em doentes com epilepsia refractária, não estando ainda totalmente esclarecidas as suas causas diretas. As alterações diretas no sistema cardiovascular assim como da sua regulação pelo sistema nervoso autónomo (SNA) estão propostas como possíveis causas de SUDEP. No entanto, a natureza e extensão dessas alterações não estão ainda totalmente caracterizadas. Nesta dissertação discutem-se as principais alterações cardiovasculares observadas nos indivíduos epiléticos e o seu possível impacto na SUDEP.

Palavras-Chave: Epilepsia, SUDEP, Alterações Cardiovasculares, Sistema nervoso Autónomo (SNA), Fármacos Antiepiléticos (FAE).

Abreviaturas, siglas e símbolos

ELT – Epilepsia do Lobo Temporal

ECG – Eletrocardiograma

EEG – Eletroencefalograma

SUDEP – Fenómeno de Morte Súbita nas Epilepsias

CV – Cardiovasculares

LICE – Liga Internacional Contra a Epilepsia

FC – Frequência cardíaca

FAE – Fármacos Antiepilépticos

FDA – Food and Drugs Administration

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

ENV - Estimulação do Nervo Vago

TAC - Tomografia Axial Computorizada

PET - Tomografia de Emissão de Positrões

SPECT - Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Único

RM – Ressonância Magnética

Índice

Epilepsia.....	9
Crises Focais	10
Crises Generalizadas.....	11
Etiologia da Epilepsia	14
Meios de Diagnóstico	15
Eletroencefalograma	15
Imagiologia	16
Outros Exames	17
Fármacos Antiepilépticos	18
Fármacos usados nas Crises Focais	20
Fármacos usados nas Crises Generalizadas.....	21
Terapia não medicamentosa.....	22
Dieta cetogénica	22
Dieta de Atkins modificada	23
Estimulação do nervo vago (ENV)	23
Tratamento com Omega-3	24
Morte Súbita na Epilepsia	25
Alterações Cardiovasculares na Epilepsia.....	27
Arritmias.....	27
Alterações ao nível do ECG	29
Alterações na pressão arterial	30
Dor no Peito	30
Lesões estruturais no coração.....	31
Fármacos Antiepilépticos	31
Conclusão.....	33
Bibliografia	35
Anexo I	38

Índice de Figuras

Fig. 1 Distinção entre crises focais complexas e crises de ausência ⁽¹⁴⁾	11
Fig. 2 Classificação das crises epilépticas.....	13
Fig. 3 Causas de Epilepsias	14
Fig. 4 Comparação entre TAC e RM ⁽¹⁴⁾	16
Fig. 5 Características dos FAE maus utilizados.....	19
Fig. 6 Resumo dos FAE usados nas Crises Focais	21
Fig. 7 Resumo dos FAE usados nas Crises Generalizadas	21
Fig. 8 Esquema de um ECG	29

Epilepsia

O termo epilepsia teve origem no verbo grego *epilambanein*, que significa ser atacado, dominado ou possuído. Antigamente a epilepsia era considerada uma doença proveniente de fenómenos sobrenaturais, sendo mesmo vista como castigo divino ou possessão por espíritos divinos ou malignos, segundo O' Donohoe em 1982.^(14,23)

Actualmente, após o avanço da medicina o termo epilepsia é denominado como um distúrbio cerebral de causa neurológica, caracterizado pela predisposição permanente do cérebro em gerar crises epiléticas espontâneas recorrentes. Estas são causadoras de alterações neurobiológicas, cognitivas e sociais.^(14,5)

Segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (LICE), a crise epilética é definida pela ocorrência transitória de sinais e sintomas derivados de uma actividade eléctrica anormal dos neurónios cerebrais nomeadamente por ser excessiva e síncrona. Assim, uma crise epilética, salvo raras excepções, deverá ter uma causa primariamente encefálica e deverá ter expressão no registo electroencefalográfico (EEG).^(5,23)

As crises epiléticas podem ser causadas por vários mecanismos. De uma forma geral, uma crise surge sempre que há um desequilíbrio entre os processos excitatórios e inibitórios da actividade eléctrica cerebral. Em condições normais, há mecanismos de transmissão que facilitam o disparo neuronal normal (excitação) e mecanismos de controlo (inibição), que protegem os neurónios de descargas excessivas de potencial de ação. Assim, o desequilíbrio entre os níveis de excitação e de inibição pode levar ao aparecimento de crises (ictogénese). Uma outra possibilidade é que alterações nas propriedades de membrana dos neurónios corticais (como expressão de canais iónicos) leve a um aumento da excitabilidade dos neurónios e seja esta a principal causa de ictogénese.^(5,14,23)

Um outro mecanismo, chamado epileptogénese, é o processo através do qual o cérebro desenvolve a capacidade de gerar crises recorrentes espontâneas. Nestes casos, admite-se que uma lesão no tecido neuronal, como traumatismo ou AVC, induz uma reorganização local dos circuitos cerebrais que, com o tempo, se transforma num foco gerador de crises epiléticas.

As crises epilépticas podem ser classificadas de formas distintas, consoante as características da iniciação e propagação das crises. O sistema de classificação que será abordado ao longo desta dissertação baseia-se na caracterização das crises epilépticas, segundo a LICE.^(14,5,23)

Crises Focais

Pela sua semiologia, geralmente são difíceis de diagnosticar clinicamente. Têm subjacente uma lesão estrutural localizada no córtex cerebral que é comprovada através da ressonância magnética encefálica. Este tipo de crise manifesta-se maioritariamente na idade adulta, sendo mais frequente e de controlo terapêutico mais fácil que as crises generalizadas.

As crises focais podem ser classificadas, segundo três subtipos:

1. Crises focais simples;

As crises focais simples começam a nível local (normalmente unilateralmente no córtex cerebral) e não provocam alterações da consciência, ou seja, o indivíduo permanece sempre consciente durante as crises. Podem manifestar-se sob a forma de uma qualquer acção controlada pelo cérebro, como, espasmos num membro/zona corporal (motora); uma sensação estranha numa parte do corpo (sensitiva); sensação de medo (psíquica); alucinações visuais (sensorial), etc.^(14,5,20)

2. Crises focais complexas;

As crises focais complexas iniciam-se localmente nos lobos temporais ou estruturas corticais vizinhas e provocam alterações da consciência. Regra geral ocorre uma aura¹ bem definida seguida por uma espécie de transe². Pode também verificar-se movimento dos lábios, piscar de olhos ou mesmo movimentos descoordenados e sem nexo com as

¹Sensação ou fenómeno que precede a crise epiléptica. Pode ser de carácter motor, sensitivo, sensorial e psíquico

²É um estado alterado de consciência. Pode ocorrer diversos eventos neurofisiológicos (anestesia, hipernésia, alucinações perceptivas, etc.).

mãos. Este tipo de crises pode facilmente ser confundido com crises de ausência, pois são ambas marcadas, inicialmente, por uma situação semelhante a transe. ^(14,5,20)

<i><u>Critérios de distinção</u></i>	<i><u>Crise focal complexa</u></i>	<i><u>Crise de ausência</u></i>
• Aura	Presente	Ausente
• Duração do ataque	Vários minutos	Três a trinta segundos
• Movimentação na boca, descoordenação, piscar de olhos	Proeminentes	Ausentes ou ligeiros
• Confusão no após a crise	Ausente	Ausente

Fig. 1 Distinção entre crises focais complexas e crises de ausência⁽¹⁴⁾

3. Crises focais com generalização secundária

Este tipo de crises é caracterizado por ter um início local, sendo que posteriormente se propagam ao resto do cérebro, transformando-se em crises generalizadas. ^(14,5,20)

Crises Generalizadas

Crises generalizadas são aquelas que começam, essencialmente, na totalidade do cérebro em simultâneo. São caracterizadas pela ausência de uma aura bem definida e por grandes perturbações da consciência.

Este tipo de crises pode ser classificado segundo quatro subtipos:

1. Crises de ausência;

As crises de ausência ou epilepsia de ‘petit-mal’, são crises generalizadas são caracterizadas por convulsões³ muito bem definidas. em que não existe uma aura bem definida. Há apenas um conjunto de episódios breves (3 a 30 segundos) durante os quais

³São espasmos de pequenos grupos musculares, possivelmente, acompanhados de perda de consciência.

o olhar se fixa no vazio e há uma paragem na actividade do indivíduo, havendo raramente manifestações motoras.

As crises de ausência subdividem-se em crises de ausência típicas e atípicas. Nas crises de ausência típicas ocorrem descargas epileptiformes em espícula e o indivíduo apresenta paragem súbita e transitória da actividade com duração de poucos segundos. Normalmente uma hiperventilação de três a cinco minutos precede o evento. As crises de ausências atípicas têm início e término menos abrupto, sendo que a consciência, a frequência cardíaca e a alteração do tónus muscular são menos afetados. ^(14,5,20)

2. Crises mioclónicas:

Estas crises consistem em breves contrações musculares simétricas dos membros que, muitas vezes, ocorrem com intensidade irregular. Estão associadas a estados de sonolência ou a momentos após o acordar. Este tipo de crises é relativamente raro. ^(14,5,20)

3. Crises clónicas:

É um tipo de crise generalizada que se caracteriza por espasmos musculares rítmicos e rápidos. Evolui com aparecimento de movimentos clónicos dos membros, apneia e pode ocorrer mordedura da língua. No final da crise, ocorre relaxamento muscular e o indivíduo volta a ter consciência. ^(14,5,20)

4. Crises tónico-clónicas:

É um tipo de crise generalizada que se inicia com uma perda súbita da consciência, seguida de um endurecimento tónico⁴ contínuo dos músculos, posteriormente seguido por uma fase clónica⁵ de espasmos musculares rítmicos. Evolui com movimentos clónicos dos membros, apneia, cianose e pode ocorrer mordedura involuntária da língua. No final da crise, ocorre relaxamento muscular e o indivíduo volta a ter consciência mas pode ainda apresentar confusão pós-crítica, cansaço e abatimento profundo. ^(14,5,20)

⁴Endurecimento contínuo das extremidades. À medida que o ataque se inicia o endurecimento torna-se intermitente e o indivíduo começa a sofrer espasmos.

⁵Movimentos espasmódicos que têm origem em contrações rápidas, alternadas por um relaxamento muscular mais lento.

5. Crises atónicas

É um tipo de crises muito raro e caracteriza-se por uma perda muito rápida de tónus muscular, sem perda de consciência. É um tipo de crise em que geralmente ocorre a perda da postura com queda lenta, caso o individuo esteja de pé.⁽¹⁴⁾⁽⁵⁾⁽²⁰⁾

Crises Focais		Crises Generalizadas (consciência perturbada)	
Simplex	-> Sem perda de consciência -> Com sintomatologia: <ul style="list-style-type: none"> • motora, • sensitiva, • sensorial, • autonómica, • psíquica 	Tónico-clónicas	➔ Endurecimento tónico ➔ movimentos de flexão clónicos
Complexas	-> Consciência perturbada Início com crises simples e progressão para complexas	Mioclónicas	➔ Contração dos membros
Focais com generalização secundária		Atónicas	➔ Perda súbita da postura ➔ Dificuldades em respirar ➔ Incontinência ➔ Fadiga
		Ausência	➔ Cintilar dos olho(s) ➔ Movimentos com o corpo

Fig. 2 Classificação das crises epilépticas

Etiologia da Epilepsia

A etiologia da epilepsia determina grandemente a evolução clínica e o prognóstico da doença. Assim, segundo a LICE, temos três causas fundamentais de epilepsias

- Causas genéticas;
- Causas estruturais e/ou metabólicas;
- Causas idiopáticas.

Contudo, diversas doenças ou lesões cerebrais podem causar epilepsia (epilepsia secundária), sendo as causas mais frequentes anomalia cerebral durante o desenvolvimento; hemorragias; traumatismo craniano; tumores; infecção cerebral; crises prolongadas e crises febris, que são especialmente frequentes na infância. (Anexo I)^(14,4,22,17,5)

<i>Causas de Epilepsias</i>	
• Genéticas	<ul style="list-style-type: none">• Mais ou menos 45%• Mais frequentemente canalopatias
• Estruturais/Metabólicas	<ul style="list-style-type: none">• Mais ou menos 40%• Tumores• Infecções• Malformações do desenvolvimento cortical/displasias• Encefalites ou doenças autoimunes• Doença metabólica
• Desconhecidas/Idiopáticas	<ul style="list-style-type: none">• Mais ou menos 15%

Fig. 3 Causas de Epilepsias

Meios de Diagnóstico

A história clínica é fundamental para o diagnóstico das epilepsias, esta assenta numa boa recolha de informação sobre a história actual, pregressa e familiar.

Como na maioria dos casos as crises epiléticas cursam com alterações da consciência, o doente deve ir sempre acompanhado da pessoa que testemunha as crises.

Posteriormente serão equacionadas as análises laboratoriais e os exames complementares, EEG, imagiologia entre outros. ^(5,11,12,14)

Electroencefalograma

O EEG é um meio de diagnóstico imprescindível. Este deve ser realizado em vigília e sono, com métodos de sensibilização como foto estimulação, intermitente e hiperpnéia⁶. O EEG é útil, nomeadamente para saber se há alterações que corroborem o diagnóstico clínico de epilepsia, se a mesma é generalizada ou tem início focal, ou para determinar se se trata de uma doença difusa do SNC, como encefalopatia. ^(12,5)

A ausência de anormalidades epileptiformes no EEG não exclui epilepsia, pois as descargas críticas podem ou não ocorrer no período em que o exame foi realizado. As anormalidades no EEG devem ser interpretadas no contexto clínico apropriado (ocorrência ou não de crise), pois mesmo indivíduos normais podem apresentar alterações (epileptiformes ou não) no EEG. Em pacientes com suspeita de crises e EEG normal, este deve ser repetido, em condições técnicas adequadas, pois a realização de até três exames aumenta a sensibilidade do método para detectar anormalidades. O EEG é imprescindível para classificação do tipo de crise, além de contribuir para decisões terapêuticas. ^(5,12)

⁶ Respiração anormal. Respiração rápida e profunda, e tem por consequência hiperventilação.

Imagiologia

A *ressonância magnética cerebral* (RM) é o exame de eleição, pois é o mais sensível, não utiliza raios X e evita o uso da solução de contraste da TAC. Normalmente, estas características fazem com que a RM seja a imagem neurológica de eleição na maioria das situações não urgentes. Deve ser efectuada sempre que haja suspeita clínica ou eletroencefalográfica, de crises focais.^(5,14,12)

A *tomografia axial computadorizada* (TAC) é o exame mais frequente, principalmente em situação de urgência. Contudo, no caso de um doente com crises epiléticas não controladas e com uma TAC normal, ou perante uma suspeita de encefalite a RM cerebral é obrigatória para o diagnóstico.^(5,12)

<i>TAC</i>	<i>RM</i>
Exame de urgência	Exame de eleição
Demora apenas alguns minutos	Demora 30 ou mais minutos
Pode ser feito sem sedação das crianças jovens	Normalmente, exige a sedação das crianças com menos de cinco anos
Pode detectar a maioria das massas, mas não detecta massas mais pequenas	É normalmente mais preciso na detecção das lesões
Melhor detecção de sangue fresco	Menos sensível na detecção de sangue fresco
Utiliza raios X	Utiliza ondas magnéticas e de rádio
Precisa de contraste intravenoso para um melhor estudo e esta apresenta alguns risco	Quando utilizada, a solução de contraste das RM é mais segura
Fraca capacidade de obter imagens dos lobos temporais (fonte habitual das crises) e das zonas inferiores do cérebro	Visualiza a totalidade do cérebro

Fig. 4 Comparação entre TAC e RM ⁽¹⁴⁾

Outros Exames

Conforme o tipo de patologia e que se suspeita para cada caso podem ser realizados os seguintes exames, para além da RM:

- ***Punção lombar***, quando há suspeita de lesão infecciosa / inflamatória
- ***Angiografia cerebral***, para suspeita de malformações vasculares, vasculites ou trombose venosa
- ***Imagem funcional***, apenas em casos para cirurgia da epilepsia
 - Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)
 - Tomografia de emissão de positrões (PET)
- ***Estudos hemodinâmicos cerebrais***, na suspeita de patologia vascular
- ***Biopsias***, quando há suspeita de tumor cerebral
- ***Avaliação neuro psicológica***, em casos de cirurgia da epilepsia. ^(5,12)

Fármacos Antiepilépticos

A epilepsia pode ser tratada recorrendo a fármacos antiepiléticos (FAE). Atualmente existem no mercado mais de vinte fármacos disponíveis. A sua escolha depende de diversos factores tais como:

- Tipo de crise
- Frequência com que ocorre a crise
- Idade
- Segurança do fármaco
- Efeitos secundários

Os FAE de uma forma geral são eficazes e usados em monoterapia, mas admite-se politerapia quando a terapêutica em monoterapia não é suficiente para controlar as crises epiléticas. Esta terapêutica medicamentosa tem como objectivo proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente, através do alcance de um controlo adequado das crises e com o mínimo de efeito adversos.^(14,4,7)

Até 1990, existiam apenas os seguintes fármacos antiepiléticos: Carbamazepina (CBZ); Fenobarbital; Fenitoína (PHT); Valproato (VPA); Fenobarbital; Clonazepam e Etossuximida (ETX), que são denominados como fármacos antiepiléticos de “primeira geração”. Dos fármacos acima mencionados os mais utilizados são a CBZ, VPA e a Fenitoína,^(14,4,1,16)

Mais recentemente foram desenvolvidos novos fármacos antiepiléticos com o objectivo de obter um melhor controlo das convulsões, com menos efeitos secundários e menos interações medicamentosas. Estes foram autorizados pela Food and Drugs Administration (FDA) e em Portugal pelo Infarmed.

Estes antiepiléticos denominados de “nova geração” incluem a Lamotrigina (LTG); Topiramato (TPM); Levetiracetam (LEV); Oxcarbazepina (OXC); Pregabalina (PGB); Zonisamida (ZNS); Acetato de Escicarbazepina (ESL); Lacosamida (LCM); Gabapentina; Felbamato; Tiagabina e Rufinamida e são moléculas que, regra geral, possuem menos interações medicamentosas e são melhor tolerados pelo organismo. Contudo, alguns destes novos antiepiléticos ainda não foram autorizados pela FDA para serem utilizados como terapêutica de primeira linha em doentes com crises

diagnosticadas recentemente. Dos FAE de “nova geração” os mais utilizados são a LTG, TPM e o LEV.^(4,1,14,7,5)

Assim, tanto os FAE de “primeira” como os de “nova geração” têm a mesma eficácia clínica, sendo que os da “nova geração” possuem a vantagem de terem menos efeitos secundários e menos interações medicamentosas, devido ao melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico.

No Quadro II pode-se avaliar as características dos FAE mais utilizados para que assim seja feita uma escolha concisa do medicamento a usar.

FAE	T _{1/2} (h)	Tomas / dia	Dose diária	Estado estacionário ⁷ (dias)	Interações
CBZ	5-26	3	10-20 mg/kg	3-4	+++
VPA	6-15	2-3	15-30 mg/kg	1-2	+++
PHT	20	1-2	3-5 mg/kg	7-28	+++
LTG	24-29	1-2	100-500 mg	1-2	++
TPM	18-23	1-2	100-400 mg	3-5	+
LEV	6-8	1-2	1000-3000 mg	2	-
PGB	5-7	2-3	150-600 mg	1-2	-
OXC	9-10	2	1200-1500 mg	2	-/+
ZNS	63	1	300-500 mg	13	-
ESL	10-24	1	800-1200 mg	4-5	+
LCM	13	1	200-400 mg	3	-

Fig. 5 Características dos FAE mais utilizados

Legenda: +++ Muito frequente; ++ Frequente; + Ocasional; - Não existem

É necessário ter em atenção as interações medicamentosas dos FAE, quer entre si, quando usado em politerapia, quer entre os outros fármacos, para que não haja insucesso no tratamento. Um exemplo é a interação com um anticoncepcivos oral ou um

⁷Indica tempo a partir do qual os níveis séricos do FAE se mantêm constantes, ou seja, começam a ter efeito terapêutico

anticoagulante oral. Estes podem perder a sua eficácia se o doente usar um FAE que seja indutor enzimático.

A dose do FAE escolhida, deve ser ajustada até ao controlo das crises ou até surgirem sinais de intolerância, sendo necessário saber qual o tempo estacionário do FAE.

Os mecanismos de ação dos FAE podem ser sistematizados em três categorias principais. Os fármacos eficazes no controlo das crises mais comuns, ou seja, nas crises parciais e nas generalizadas tónico-clónicas, atuam quer por promover o estado inativo dos canais de sódio que por potenciar a transmissão inibitória mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Os fármacos úteis no controlo das crises menos frequentes como é o caso das ausências, interferem com os canais de cálcio dependentes da voltagem de tipo T.^(14,4,1,7,16,5)

Fármacos usados nas Crises Focais

Neste tipo de crises, os fármacos mais frequentemente utilizados são, a OXC, a CBZ, o Fenobarbital, o VPA, o TPM, a PGB, o LVT.

A maioria deles são usados em monoterapia, excepto a PGB, a ZNS, o ESL e a LCM que são sempre usados em politerapia.

Sempre que possível na terapêutica de 1º linha opta-se pelo uso da OXC ou CBZ a fim de se evitar a hiperatividade provocada pelo fenobarbital, assim como a hipertrofia das gengivas e o crescimento de pelo facial provocado pela fenitoína.

O fenobarbital é usado com bastante frequência e é um fármaco de primeira linha para as crianças mais jovens. A fenitoína é um dos únicos fármacos que está disponível para uso intravenoso e é usado como tal em situações de emergência. Quanto ao VPA este também é usado no controlo de crises focais complexas.

Quando se usam FAE de 2ª geração em crises parciais, estes são normalmente indicados como terapia adicional das crises parciais em doentes que se encontram a fazer outra medicação antiepiléptica.^(14,8,10,9,11,12,16)

Crises Focais Complexas	Fármacos Antiepilépticos								
	CBZ	PTH	Fenobarbital	VPA	ZNS	LTG	TPM	LEV	OXC
Eficácia	4	4	4	3	3	3	3	4	4

Fig. 6 Resumo dos FAE usados nas Crises Focais

Legenda: 1- pouco eficaz; 2-ligeiramente eficaz; 3- eficaz; 4 – muito eficaz

Fármacos usados nas Crises Generalizadas

Neste tipo de crises os FAE usados são apenas cinco, ou seja, o VPA, o TPM, a LTG, o LEV e o ETX. O VPA é o fármaco capaz de controlar todo o tipo de crises generalizadas e é usado em monoterapia. A LTG, é eficaz nas convulsões tónico-clónicas, mas pode exacerbar as convulsões mioclónicas. O LEV é um fármaco promissor com um largo espectro nas crises idiopáticas generalizadas. O Acetato de Eslicarbazepina é exclusivamente usado no controle das crises de ausência. ^(8,9,10,11,14)

Crises Generalizadas	Fármacos Antiepilépticos								
	CBZ	PTH	Fenobarbital	VPA	ETX	LTG	TPM	LEV	OXC
Tónico-Clónicas	4	4	4	4		3	3	3	4
Ausência	PP	PP	PP	4	4	3	2	3	PP

Fig. 7 Resumo dos FAE usados nas Crises Generalizadas

Legenda: 1- pouco eficaz; 2-ligeiramente eficaz; 3- eficaz; 4 – muito eficaz

Terapia não medicamentosa

Regra geral os antiepilépticos são, normalmente, considerados como tratamento de primeira linha para as crises epiléticas. Mas, parte-se do princípio que o plano de tratamento também inclui “hábitos saudáveis”. Isto é, dormir bem, ter bons hábitos alimentares, evitar o consumo de álcool e/ou drogas. Se assim for, na maioria dos casos o tratamento funciona.

Neste capítulo serão abordadas as terapias não medicamentosas complementares utilizadas no tratamento da epilepsia, que incluem a dieta cetogénica, a dieta de Atkins modificada, a estimulação do nervo vago (ENV) e o tratamento com Omega-3. (14,16,18,21,24)

Dieta cetogénica

Como o próprio nome indica, é um tipo de dieta onde se aumenta a cetose, isto é, o indivíduo é levado a seguir uma dieta com um elevado conteúdo de gordura, tendo também um pequeno conteúdo de proteínas e ainda menor conteúdo de hidratos de carbono. Isto leva a um estado metabólico, denominado de cetose⁸, que parece reduzir as crises. A dieta cetogénica é assim usada concomitantemente com o uso de FAE na tentativa de controlar as crises .

Um exemplo de uma refeição típica da dieta cetogénica consiste numa porção muito pequena de carne, peixe ou frango, outra porção quase tão pequena de fruta e o resto numa combinação de manteiga, maionese, ou outro creme calórico. Como se pode ver não é uma dieta fácil de fazer, por isso é iniciada sob a supervisão de um neurologista e um nutricionista ambos com experiência na área. Este tipo de dieta acarreta riscos, uma vez que podem ocorrer aumento de peso, prisão de ventre, problemas de crescimento (no caso das crianças), desenvolvimento de pedras nos rins e aumento dos níveis de

⁸ Processo do metabolismo que ocorre quando o fígado converte as gorduras em ácidos gordos e corpos cetónicos, que podem ser usados pelo organismo através de energia. A cetose ocorre quando o organismo usa os depósitos de gordura como fonte energética.

colesterol e triglicerídeos. No entanto, regra geral, a dieta cetogénica só é abandonada se não funcionar e nunca devido a efeitos secundários. Este tipo de dieta pode não ser indicado para todos os indivíduos que sofrem de epilepsia.

O mecanismo pelo qual a dieta cetogénica é benéfica na epilepsia por controlar as crises e até mesmo diminuir o números de FAE ainda não está claramente elucidado. ^(14,5)

Dieta de Atkins modificada

Comparada com a dieta cetogénica, a dieta de Atkins modificada, também com o seu mecanismo fisiopatológico ainda por conhecer, permite a ingestão de calorias e água sem limitações, de mais proteínas e hidratos de carbono e de menos gordura. Não há necessidade de ser iniciada em hospitalização. Atualmente este tipo de dieta ainda não se utiliza na prática clínica. ⁽¹⁴⁾

Estimulação do nervo vago (ENV)

O estimulador do nervo vago (ENV) é um dispositivo implementado cirurgicamente sob a pele, por debaixo da clavícula do doente. Os impulsos eléctricos administrados ao nervo vago parecem dessincronizar a actividade convulsiva no cérebro, embora ainda não se saiba ao certo como funciona o processo, ou seja, ainda não se sabe qual o mecanismo fisiopatológico, mas, há estudos que comprovam que quando se implanta o ENV há uma redução geral de 25% a 40% nas crises epilépticas.

O ENV está aprovado nos EUA para crianças com doze ou mais anos de idade. A cirurgia envolvida na sua implantação, no geral, é bem tolerada, mas existem sempre riscos inerentes, como o facto de o estimulador poder provocar rouquidão ou tosse. ^(14,15,24)

Tratamento com Omega-3

Um estudo brasileiro liderado pelo investigador Fulvio Alexandre Scorza da Universidade Federal de São Paulo, demonstrou que o consumo de Ómega-3 pode ser um forte aliado no combate à epilepsia. O ómega-3 é um ácido gordo essencial que se pode encontrar no tecido nervoso. Um trabalho de investigação utilizando ratos com epilepsia demonstrou que o consumo de ómega-3 reduz a frequência das crises epiléticas e estabeleceu os níveis recomendados de consumo de omega-3, a fim de minimizar a frequência das crises. O ómega-3 possui propriedades anti-inflamatórias, conseguindo assim reduzir a duração e a frequência das crises epiléticas, protegendo os neurónios da inflamação crónica do tecido cerebral. Os animais tratados com ómega-3 apresentam uma menor perda de neurónios no hipocampo e maior regeneração de parte do tecido lesado, havendo inclusivamente a formação de novos neurónios, quando comparados com os animais que não receberam ómega-3.

Este estudo contribui assim grandemente com perspectivas para melhorar a qualidade de vida dos doentes com epilepsia, principalmente para aqueles que mesmo com o tratamento farmacológico têm crises epiléticas uma vez que o ómega-3 pode vir a ser usado na prevenção das crises juntamente com os FAE.^(21,18)

Morte Súbita na Epilepsia

A morte súbita na epilepsia (SUDEP) foi inicialmente designada por Munson em 1910 como a morte repentina e de causa desconhecida em pessoas com epilepsia. ⁽¹⁹⁾⁽¹⁾ Actualmente entende-se por SUDEP, a “morte súbita, inesperada, testemunhada ou não, não traumática nem por afogamento, num doente com epilepsia, associada ou não a uma crise mas excluindo a ocorrência de estado de mal epiléptico documentado”. No entanto para uma melhor uniformização vários cientistas, propuseram como regra no Congresso Internacional sobre Epilepsia e Morte Súbita, ocorrido em Londres em 1996, que a definição de SUDEP obedecesse ainda as seguintes limitações de ser: *“morte em que o óbito ocorre de maneira não traumática, sem afogamento, pode ter ou não relatos de crise, exceptuando-se status epilepticus⁹, sendo que os exames realizados após a morte não podem revelar causas anatómicas ou toxicológicas as para a morte”*. ^(19,1)

A incidência da SUDEP difere em diversos estudos anteriores a esta definição, devido às diferenças existentes entre as populações estudadas, níveis de documentação e da própria definição usada da SUDEP. Contudo o risco de SUDEP representa cerca de 7% a 17% das mortes em pessoas com epilepsia, representando a principal causa de morte nos doentes com epilepsia refractária.

Vários estudos identificaram, possíveis, factores de risco para a SUDEP, mas até hoje, nenhum mecanismo único foi claramente definido como causa de SUDEP. Assim, podem ser considerados factores de risco:

- Idade (os jovens adultos são mais frequentemente afectados);
- Manifestação precoce das epilepsias;
- Tempo de duração da crise epiléptica;
- Frequência das crises epilépticas;
- Terapêutica farmacológica (mudança frequente de FAE e politerapia).
- Tipos de crises epilépticas (a ocorrência de crises tónico-clónicas aumenta o risco de SUDEP)

Apesar de actualmente haver uma melhor compreensão sobre os factores de risco e mecanismos subjacentes à SUDEP, tem havido relativamente poucos progressos no que

⁹Estado de crise ininterrupta ou crises intermitentes

se refere às intervenções que podem reduzir a SUDEP. Nem após a monitorização tripla (EEG, ECG e respiração) é fácil saber qual é a causa primária que origina a SUDEP, contudo é muito provável que esteja relacionada com falência cardíaca e/ou respiratória. ^(19,22,17,1) Sabe-se que alterações respiratórias como edema pulmonar, apneia central e obstrutiva e hipóxia, são anormalidades respiratórias documentadas em pacientes com epilepsia que podem contribuir para SUDEP. Um dos mecanismos patológicos na SUDEP poderá dever-se ao facto da actividade respiratória do tronco encefálico poder ser suprimida diretamente pela actividade convulsiva ou indiretamente por hipóxia resultante da paragem cardíaca na crise epiléptica. Assim, um diagnóstico de SUDEP indica que nenhuma outra causa de morte foi identificada, neste sentido, uma melhor compreensão dos mecanismos da SUDEP e dos mecanismos cardiorrespiratórios envolvidos na SUDEP são essenciais para se poder prevenir a SUDEP. ^(19,1,17,6,2,20)

Alterações Cardiovasculares na Epilepsia

Como foi mencionado, o mecanismo fisiopatológico da SUDEP ainda não foi claramente elucidado. Pensa-se que uma possível causa advenha de alterações crónicas no sistema cardiovascular e no seu controlo pelo sistema nervoso autónomo (SNA).

Alterações cardiovasculares ocorrem com frequência em indivíduos com epilepsia. Estas alterações mais comuns são:

- alterações na FC e no ritmo cardíaco (arritmias);
- alterações ao nível do ECG;
- alterações na pressão arterial;
- dor no peito;
- lesões estruturais no coração;

Os mecanismos neuroanatómicos e neurofisiológicos patentes nestas alterações ainda não se encontram claramente elucidados. ^(19,22,17)

Estes sintomas e sinais podem ocorrer no estado pré-ictal, ictal e pós-ictal.

Arritmias

As arritmias são uma das principais alterações cardiovasculares na epilepsia. A taquicardia é caracterizada por um aumento da FC (superior a 100 batimentos/min.) com um ritmo cardíaco que se mantém regular. Deve-se ao aumento da actividade do nodo sinusal e costuma constituir uma resposta fisiológica normal perante circunstâncias em que o organismo requer uma maior assimilação de oxigénio e um consequente maior trabalho cardíaco, como acontece durante o exercício físico, as emoções intensas, o stress, e outras. A taquicardia com origem sinusal é a alteração cardiovascular mais frequente associada às convulsões e está presente em cerca de 60-100% dos casos. Esta alteração é mais comum em pacientes mais jovens ou não tratados para os sintomas de epilepsia. A taquicardia pode preceder, acompanhar ou seguir-se à crise epiléptica. ^(19,13,17)

Embora, diversos estudos clínicos tenham tentado delinear as características neuro-anatómicas da taquicardia ictal em pacientes epilépticos as observações nem sempre são coincidentes. O mais frequente, é a taquicardia sinusal preceder a descarga ictal cerebral (75% dos casos). De facto, com base em estudos de EEG e ECG efectuados em simultâneo, observou-se também que a taquicardia sinusal precede as crises quando o foco epiléptico está na área mesial do lobo temporal.^(19,22) Por outro lado, se o foco for mais frontal ou lateral o surgimento da taquicardia parece coincidir mais com o início das crises. Maior frequência de crises, crises com duração maior ou com generalização secundária frequente parecem estar associadas a uma maior incidência de arritmias.

A bradiarritmia, que consiste na redução da frequência do batimento cardíaco, ocorre com menor frequência na epilepsia (<5% dos doentes) quando comparada com taquicardia sinusal. A bradiarritmia pode manifestar-se como: a) bradicardia, uma diminuição da frequência cardíaca para menos de 60 batimentos por minuto, mantendo a sua regularidade que na maioria dos casos, corresponde a uma resposta fisiológica normal do organismo perante diversas circunstâncias; b) paragem cardíaca, que constitui uma verdadeira emergência médica, e se caracteriza pela ausência de contrações dos ventrículos costumando apresentar-se como complicação de outras arritmias e patologias cardiovasculares; c) bloqueio cardíaco, a interrupção ou a passagem mais lenta dos impulsos eléctricos no seu percurso pelas sistema de condução cardíaco que liga as aurículas aos ventrículos. Estes três tipos de bradiarritmias foram observados numa série de relatos de caso em indivíduos com epilepsia.^(19,17)

Na maioria dos pacientes com bradiarritmia ictal o foco epiléptico localiza-se na superfície do lobo temporal, sendo raramente associada a um foco no lobo frontal. A lateralização do foco desencadeia a bradicardia ictal mas permanece incerto, no entanto, se o facto de o foco se localizar no hemisfério esquerdo representa um risco aumentado de desenvolver bradiarritmia.^(19,17,22)

Por fim, existem outras arritmias cardíacas observadas em alguns estudos prospectivos, retrospectivos ou relatos de caso de epilepsia que incluem o aumento e a diminuição faseados do ritmo cardíaco, principalmente no final das crises epilépticas, o bloqueio aurículo-ventricular ou fenómenos de arritmia que ocorrem após a taquicardia sinusal ictal.^(19,22,17,6,13,20)

Alterações ao nível do ECG

O ECG representa as alterações eléctricas que ocorrem durante os sucessivos ciclos cardíacos. Na figura 8 estão representadas as alterações durante um desses ciclos, sob a forma das diferentes ondas do ECG, que são:

- Onda P – representa a despolarização auricular seguida de sístole auricular
- Segmento QRS – representa a despolarização ventricular seguida de sístole ventricular
- Onda T – representa a repolarização ventricular
- Intervalo PR – desde o início da onda P até ao início do segmento QRS. representa o tempo entre o início da despolarização das aurículas e o início da excitação nos ventrículos. É uma medida da funcionalidade do nodo auriculoventricular.
- Intervalo QT – desde o início do segmento QRS até ao fim da onda T. Tempo entre a despolarização e a repolarização dos ventrículos, ou tempo de contracção do ventrículo.

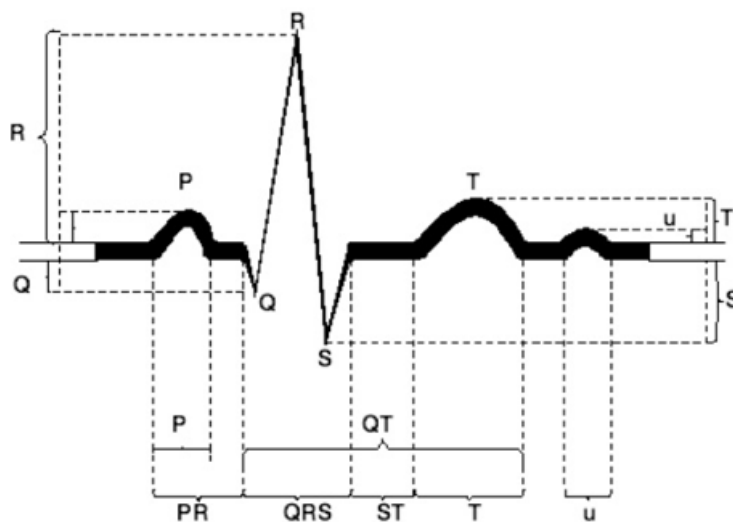


Fig. 8 Diagrama da onda base do ECG

O ritmo cardíaco, diz-se normal, quando satisfaz os seguintes critérios:

- Onda P é positiva e arredondada antes de cada segmento QRS
- Intervalo PR esta entre 0,12 a 0,20 segundos
- O segmento QR estável e com menos de 0,12 segundos
- FC entre 60 a 100 batimentos por minuto.

As alterações que são observadas no ECG de doentes epilépticos incluem:

- Depressão do segmento ST, que possivelmente se traduz numa bradicardia.
- Elevação do segmento ST, que se traduz numa taquicardia cardíaca;
- Supressão da onda T, que se traduz numa paragem cardíaca.

Estas alterações podem ocorrer durante e após o período ictal. Estão também associadas à duração das crises e são mais comuns na epilepsia com crises generalizadas. ^(22,6,2,13,19)

Alterações na pressão arterial

Estudos têm mostrado que a ativação de estruturas corticais pode induzir efeitos cardiovasculares.

Assim, verificaram alterações ao nível da pressão arterial após experimentação animal e em humanos. Ao estimular uma zona lateral no cérebro verifica-se uma diminuição da pressão arterial e um aumento da frequência cardíaca. Uma das estruturas subcorticais que pode estar envolvida nas alterações cardiovasculares durante a convulsão é a estimulação do tálamo pela actividade eléctrica epileptiforme. Assim, investigadores demonstraram que após a estimulação nas estruturas do tálamo observa-se também uma diminuição da pressão arterial e um aumento da frequência cardíaca.

Os efeitos cardiovasculares induzidos pela estimulação do tálamo podem ser, pelo menos em parte, mediados pela alteração da actividade no hipotálamo. Deste modo, a estimulação na zona lateral do hipotálamo leva a uma diminuição da frequência cardíaca a qual esta associada à hiperventilação. ⁽²²⁾

Dor no Peito

A dor no peito sugere a alteração CV de isquemia do miocárdio, ou seja, uma diminuição do fluxo de sangue ao miocárdio. Diversos estudos sugerem que pacientes

com epilepsia apresentam dor no peito possam sofrer de angina de peito, uma vez que outros sinais apresentados pelos pacientes foram dor irradiada para a zona mandibular e/ou braço esquerdo, sudorese, apneia e náuseas. ^(19,22,17,13,20)

Lesões estruturais no coração

Recentemente, observações post-mortem em indivíduos epiléticos, revelaram alterações micro e macroscópicas no tecido cardíaco que podem contribuir para as alterações funcionais anteriormente referidas. Foram estas, dilatação e hipertrofia cardíaca; fibrose nas paredes de pequenas artérias coronárias; atrofia dos cardiomiócitos; degeneração miofibrilar; infiltração leucocitária que sugere miocardite focal e alterações morfológicas do sistema de condução cardíaca. Face às alterações mencionadas, especula-se que a hipóxia repetida e/ou o aumento dos níveis de catecolaminas durante as crises epiléticas possam ser factores etiológicos responsáveis por tais alterações. Nomeadamente, o aumento dos níveis de catecolaminas leva ao aumento da frequência cardíaca (FC), o que eleva a pressão sanguínea e a exigência de oxigénio (O₂), provocando assim, hipóxia do miocárdio e necrose. Em estudos usando a troponina como marcador de patologia cardíaca, pois o aumento da sua concentração plasmática é sinónimo da existência de lesões ao nível do tecido cardíaco, os investigadores Woodruff e colaboradores^(29,20), não encontram alterações dos níveis desta proteína, em pacientes com epilepsia (quer antes quer após as crises epiléticas), o que sugere a ausência de lesões graves ao nível do miocárdio. No entanto, algumas alterações morfológicas observadas no miocárdio poderão ser suficientes para a génese de focos arritmogénicos. ^(19,22,17,13)

Fármacos Antiepiléticos

Alguns estudos demonstram que os FAE também são capazes de alterar as funções cardiovasculares, sendo a Carbamazepina (CBZ) o fármaco que provoca alterações cardiovasculares mais marcadas. Este fármaco aumenta o tónus simpático do sistema nervoso autónomo, diminuindo a condução aurículo-ventricular e levando assim a um aumento do risco de arritmias. Foi também demonstrado que a Fenitoína (PTH)

apresentava propriedades antiarrítmicas, inibindo a propagação do batimento cardíaco e causando uma diminuição da taxa de contração e excitabilidade cardíaca. No entanto, recentemente, foram realizados estudos a fim de avaliar os efeitos da administração oral PTH sobre as eventuais propriedades antiarrítmicas e não foram observadas alterações no ritmo cardíaco. ^(19,22,17,6.2.,3,20)

Conclusão

A *Epilepsia* é uma patologia comum que afecta 50 milhões de pessoas no mundo inteiro, sendo uma doença crónica caracterizada por crises epiléticas recorrentes e não provocadas com origem neurológica e que tem consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais. Pelo facto de ser uma doença crónica, e não existir cura, há uma elevada incidência.

A epilepsia é mais usualmente classificada pelo tipo de crises epiléticas, podendo estas ser subdivididas em crises generalizadas e crises focais. As *crises generalizadas* são acompanhadas de perturbação da consciência, sendo de entre elas as tónico-clónicas e as crises de ausência as mais vulgares. Este tipo de crises aparece geralmente nas primeiras duas décadas de vida, sendo contudo mais raras que as crises focais, mas mais fáceis de tratar. As *crises focais* devido à sua semiologia podem ser de difícil diagnóstico. Têm subjacente uma lesão estrutural localizada no córtex cerebral. Manifestam-se predominantemente na idade adulta e são mais frequentes do que as crises generalizadas mas de controlo terapêutico mais difícil. De entre elas, tem-se as crises simples, sem perda de consciência, as crises complexas, com perda de consciência e as crises focais com generalização secundária.

A SUDEP é a principal causa de morte em indivíduos com epilepsia, sendo a sua causa ainda desconhecida. As alterações cardiovasculares têm sido sugeridas como um possível mecanismo patofisiológico causador de SUDEP. Os factores de risco para a SUDEP, são a idade; início precoce da epilepsia; o tempo de duração da epilepsia; a ausência de controlo e frequência das crises epiléticas; o tipo de crises e escolha dos FAE.

Assim, ao longo dos anos, têm sido efectuado diversos estudos morfológicos e funcionais ao coração a fim de desvendar o fenómeno da SUDEP. Estes estudos têm demonstrado alterações micro e macroscópicas no tecido cardíaco que podem contribuir para a SUDEP, tais como, dilatação e hipertrofia cardíaca, fibrose nas paredes das pequenas artérias coronárias, atrofia dos cardiomiócitos, degeneração miofibrilar, infiltração leucocitária que sugere miocardite focal e alterações do sistema de condução cardíaco. Dadas estas alterações, especula-se que a hipoxemia repetida e/ou aumento dos

níveis de catecolaminas durante as crises epilépticas sejam factores etiológicos na SUDEP. Também se verifica, através da análise do EEG/ECG de doentes epilépticos que as crises epilépticas estão directamente associadas com alterações da FC. As arritmias são uma das principais alterações cardiovasculares na epilepsia, a taquicardia é caracterizada por um aumento da FC e é a alteração cardiovascular mais frequente associada às convulsões. A taquicardia pode preceder, acompanhar ou seguir-se à crise epiléptica. Contudo, o mais frequente, é a taquicardia sinusal preceder a descarga ictal cerebral. A bradiarritmia, que consiste na redução da frequência cardíaca, ocorre com menor frequência na epilepsia quando comparada com taquicardia sinusal. Existem outras arritmias cardíacas observadas em alguns estudos prospectivos, retrospectivos ou relatos de caso de epilepsia que incluem o aumento e a diminuição faseados do ritmo cardíaco, principalmente no final das crises epilépticas, o bloqueio auriculo-ventricular ou fenómenos de arritmia que ocorrem após a taquicardia sinusal ictal.

Em suma, a SUDEP é a principal causa de morte nos indivíduos com ELT e, estando associada a alterações cardiovasculares, seria pertinente que, após o diagnóstico do neurologista, os indivíduos com epilepsia fossem avaliados concomitantemente por um cardiologista, afim de promover um melhor entendimento das alterações cardiovasculares que poderão ser responsáveis pela SUDEP, visando a prevenção da morte prematura na epilepsia.

Bibliografia

- (1) Camilo, Fábio, (2006), *Avaliação de parâmetros cardíacos e de atenção frente ao esforço físico em pessoas com epilepsia do lobo temporal*, Mogi das Cruzes – São Paulo, Universidade de Mogi das Cruzes.
- (2) Colugnati, Diego B.; Gomes, Paulo A. Paes; Arida, Ricardo M.; et, (2005), *Avaliação de Parâmetros Cardíacos em Animais com Epilepsia*, São Paulo, Arq. Neuro-Psiquiatr. 63(4):1035-1041.
- (3) Cysneiros, Roberta M.; Terra, Vera C.; Machado, Hélio R.; Arida, Ricardo M.; et, (2009), *Epilepsy and Sudden Unexpected Death in Epilepsy*, São Paulo, Arq. Neuro-Psiquiatr. 67(3-B):927-929.
- (4) Fernandes, Maria José da S., (2013), *Epilepsia do Lobo Temporal: Mecanismos e Perspectivas*, Estudos Avançados 27 (77).
- (5) Ferro, José; Pimentel, José; *Neurologia fundamental: Princípio, Diagnóstico e Tratamento*, Lidel, 2ª Edição, 2013, Lisboa
- (6) Freeman, (2006), *Cardiovascular Manifestation of Autonomic Epilepsy*, ClinAutonRes 16:12-17
- (7) Góis, Juliana O., (2010), *Epilepsia de Lobo Temporal com Atrofia Hipocampal: funções neuropsicológicas, qualidade de vida e adequação social*, São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- (8) Shorvon, Simon D., (2011), Classificação Etiológica da Epilepsia, Epilepsia 52(6): 1052-1057, London
- (9) http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29593&tipo_documento=rcm (10/11/13)
- (10) http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8339&tipo_documento=fi (10/11/13)
- (11) Manual Merck da Saúde para a Família, Doenças Convulsivas, Epilepsia - <http://www.manualmerck.net/?id=99&cn=912> (18/11/13)
- (12) Castro, Luís Henrique Martins; Pinto, Lécio Figueira; Crise Epiléptica; MedecinaNet; 2009 -

http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2213/crise_epileptica.htm

(20/11/13)

- (13) Jorge, Carmen L.; Valério, Rosa M. F.; Yacubian, Elza M. T., (2000), ***Bradycardia como Manifestação Epiléptica em Epilepsia Temporal***, São Paulo, Arq. Neuro-Psiquiatr. 58(3-B):919-923.
- (14) Kutscher, Martin L., (2011), ***Compreender a Epilepsia***, Porto, Porto Editora.
- (15) Meneses, Murilo S.; Rocha, Samanta F. B.; Simão, Cristiane; Santos, Heraldo Nei Hardt Laroca dos; Pereira, Cleudi; Kowacs, Pedro A.; ***Vagus nerve stimulation may be a sound therapeutic option in the treatment of refractory epilepsy***, Arq. Neuro-Psiquiatr.;71(1): 25-30, São Paulo, 2013
- (16) Osswald, W.; Guimarães, S.; ***Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas***, Porto Editora, 4ª Edição, 2001, Lisboa
- (17) Reis, Diana C., (2012), ***Epilepsia, SUDEP e Dis(função) autonómica***, Aula T, Modulo V-SNA, Mestrado / Doutoramento em neurocirurgia, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- (18) Scorza, Carla Alessandra; Arida, Ricardo Mario; Cysneiros, Roberta Monterazzo; Cavalheiro, Esper Abrao; Scorza, Fulvio Alexandre; ***Omega-3 in take in people with epilepsy under regular hemodialysis program: here to stay***; Arq. Neuro-Psiquiatr.;71(7): 474-477, São Paulo, 2013.
- (19) Scorza, Fulvio Alexandre; Albuquerque, Marly; Arida, Ricardo M.; Cavalheiro, Esper A., (2007), ***Alterações Cardiovasculares e Morte Súbita nas Epilepsias***, São Paulo, Arq. Neuro-Psiquiatr., Vol.65, N°2B.
- (20) Scorza, Fulvio Alexandre; Arida, Ricardo Mário; Albuquerque, Marly de; Cavalheiro, Esper Abrão; ***Morte Subita na Epilepsia: Todos os caminhos levam ao coração***, Rev. Assoc. Med. Bras., Vol. 54 nº3, São Paulo, Maio/Junho 2008
- (21) Scorza, Fulvio Alexandre; Lopes, António Carlos; Cysneiro, Roberta Monterazzo; Arida, Ricardo Mário; Silva, Mauricio Rocha e; ***The promise of ómega-3 aga in sudden unexpected death in epilepsy: until further notice, it remains innocent, until proven guilty***, Ar. Neuro-Psiquiatr., 71(1):51-54, São Paulo, 2013

- (22) Sevcencu & Struijk (2010), *Autonomic Alterations and Cardiac Changes in Epilepsy*, Epilepsy 51: 725-37.
- (23) Silva, Alexandre Valotta; Cabral, Francisco Romero, (2008), *Ictogenese, Epileptogenese e mecanismo de acção das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia*, J. EpilepsyClin-Neurophysiol, 14 (supp.2)39-45
- (24) Terra, Vera C; Amorim, Ricardo; Silvado, Carlos; Oliveira, AndreaJuliao de; Jorge, Carmen Lisa; Faveret, Eduardo; Ragazzo, Paulo; Paola, Luciano De., *Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use*, Arq. Neuro-Psiquiatr.;71(11): 902-906, São Paulo, 2013
- (25) Terrence CF, Rao GR, Perper JA, *Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients*, Ann Neurol 1981;9:458-464
- (26) Jallon P, *Arrhythmogenic seizures*, Epilepsia, 1997;38 (suppl 11):S43-S47
- (27) Earnest MP, Thomas GE, Eden RA, Hossack KF, *The Sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features*, Epilepsia 1992;33:310-316
- (28) Healy B, Peck J, Healy MR, *The effect of amygdaloid kindling on heart period and heart period variability*, Epilepsy Res 1995, 21:109-114
- (29) Woodruff BK, Briton JW, Tigarán S, et al. *Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures*. Neurology 2003;60:1690-1692.

Anexo I

- Esquema para classificação etiológica da epilepsia⁽¹⁸⁾

Categoria principal	Subcategoria	Exemplos *
1. Epilepsia idiopática	Epilepsias puras devido a alterações de um gene	Convulsões neonatais benignas familiares; epilepsia noturna do lobo frontal autossômica dominante; epilepsia generalizada com crises febris plus; epilepsia mioclónica grave da infância; epilepsia familiar mioclónica benigna do adulto
	Epilepsias puras com hereditariedade complexa	Epilepsia idiopática generalizada (e seus subtipos); epilepsias parciais benignas da infância
2. Epilepsia sintomática Causa predominante genética ou do desenvolvimento Causa predominantemente adquirida	Síndromos epiléticos da infância	Síndrome de West; síndrome de Lennox-Gastaut
	Epilepsias mioclónicas progressivas	Doença de Unverricht-Lundborg; atrofia dentato-rubro-palido-luisiana; doença dos corpos de Lafora; citopatia das mitocôndrias; sialidose; ceróide- lipofuscinose neuronal; síndrome mioclónica da insuficiência renal
	Síndromos neurocutâneas	Esclerose tuberosa; neurofibromatose; síndrome de Sturge-Weber
	Outros distúrbios neurológicos por alteração de um gene	Síndrome de Angelman; distúrbios dos lisossomas; neuroacantocitose; acidúrias orgânicas e distúrbios dos peroxissomas; profiria; epilepsia piridoxinodépendente; síndrome de Rett; distúrbios do ciclo da ureia; doença de Wilson; distúrbios da cobalamina e do metabolismo de folatos
	Distúrbios de cromossomas	Síndrome de Down; síndrome do X Frágil; síndrome do cromossoma 4p [Wolf-Hirschhorn]; isodidicentric chromosome 15; ring chromosome 20
	Anomalias do desenvolvimento da estrutura cerebral	Hemimegaencefalia; displasia focal cortical; agria-paquigria; agenesia do corpo caloso; polimicrogria; esquizoencefalia; heterotopia periventricular nodular; microcefalia; quisto aracnoide
	Esclerose do hipocampo	Esclerose do hipocampo
	Causas perinatais e infantis	Crises neonatais; crises pós-neonatais; paralisia cerebral; vacinação e imunização
	Trauma cerebral	Ferida aberta na cabeça; traumatismo cefálico fechado; neurocirurgia; epilepsia após cirurgia da epilepsia; traumatismos cefálicos não acidentais em bebés
	Tumor cerebral	Glioma; ganglioglioma e hamartoma; DNET; hamartoma hipotalâmico; meningioma; tumores secundários
	Infeção cerebral	Meningite e encefalite virais; meningite e abscesso bacterianos; malária; neurocisticercose, tuberculose; VIH
	Distúrbios cerebrovasculares	Hemorragia cerebral; enfarte cerebral; doença vascular degenerativa; malformação arteriovenosa; hemangioma cavernoso
	Distúrbios imunológicos cerebrais	Encefalite de Rasmussen; Lúpus eritematoso disseminado e distúrbios do colagénio vascular; distúrbios inflamatórios e

		imunológicos
	Estados degenerativos e outras condições neurológicas	Doença de Alzheimer e outras demências; esclerose múltipla e distúrbios desmielinizantes; hidrocefalia e porencefalia
3. Epilepsia provocada	Fatores precipitantes	Febre; ciclo menstrual e epilepsia catamenial; ciclo sono-despertar; crises metabólicas e endócrinas; crises induzidas por fármacos; álcool e crises induzidas por tóxicos
	Epilepsias reflexas	Epilepsias fotossensíveis; epilepsias induzidas pelo susto; epilepsia da leitura; epilepsia induzida pela audição; epilepsia do mastigar; epilepsia precipitada pela água quente
4. Epilepsias criptogénicas ^b		
<p><i>DNET</i> = tumor neuroepitelial disembríoplásico.</p> <p>^a Estes exemplos não são exaustivos e em cada categoria há outras causas.</p> <p>^b Por definição, as causas das epilepsias criptogénicas são “desconhecidas”. Contudo, esta é uma categoria importante, correspondendo a pelo menos 40% das epilepsias encontradas na prática clínica em adultos e uma proporção menor em idade pediátrica.</p> <p>Esta lista foi retirada do livro <i>Causes of Epilepsy</i> (Shorvon et al., 2011b).</p>		